

Estudio de la eficacia antihipertensiva y tolerancia del bopindolol (LT 31-200) en pacientes hipertensos

J. Honorato / I. Galende / M. Catalán / J.R. Azanza

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra.

RESUMEN

Se ha realizado un estudio abierto con dosis crecientes de bopindolol, beta-bloqueante no selectivo de vida media larga, en pacientes con hipertensión arterial leve y moderada para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento a corto y largo plazo.

Se incluyeron 20 pacientes (12 mujeres y 8 varones) con edades comprendidas entre 36 y 62 años ($x \pm SD$ $51,6 \pm 7,6$) cuyas TA fueron superiores a 160 mm de Hg para la sistólica y entre 90 y 125 mm de Hg para la diastólica ($x \pm SD$ $165 \pm 7,2$ y $102,6 \pm 6,7$ respectivamente). Todos los pacientes fueron informados de las características del estudio y dieron su consentimiento por escrito para participar en el mismo.

Tras la anamnesis y exploración física correspondientes se realizaron pruebas analíticas y complementarias con la finalidad de descartar patología asociada.

Diecinueve de los veinte pacientes (95 %) respondieron satisfactoriamente tras 20 semanas de tratamiento con bopindolol oral una vez al día observándose diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,001$) a la 4.^a semana de tratamiento respecto a las cifras tensionales del período placebo (TA sistólica media $141,2 \pm 17$, TA diastólica media $87,22 \pm 6,5$).

Resultados similares fueron obtenidos respecto a la frecuencia cardiaca. Las cifras de HDL-colesterol aumentaron significativamente ($p \leq 0,001$) al igual que el cociente HDL-colesterol/colesterol total. No hubo variaciones importantes respecto al resto de parámetros estudiados.

La tolerancia clínica fue buena en general, aunque algunos pacientes refirieron cefalea, somnolencia y náuseas, de intensidad moderada que no precisaron suspender el tratamiento.

A study of the efficacy and tolerance of bopindolol in hypertensive patients

SUMMARY

A open study with increasing doses of Bopindolol, a non selective beta-blocker of long half life has been carried out in patients with mild and moderate hypertension in order to assess the efficacy and security of the treatment in short and long term. Twenty patients (22 women and 8 men) were included with the ranging ages from 36 to 62 years old ($\bar{x} \pm SD$ 51.6 \pm 7.6) whose blood pressures were higher than 160 mm Hg for the systolic value and between 90 and 125 mm Hg for the diastolic ($\bar{x} \pm SD$ 165 \pm 7.2 and 102.6 \pm 6.7 respectively). Nineteen from the twenty patients (95 %) responded satisfactorily after 20 weeks of oral Bopindolol treatment once a day showing significative statistical differences on forth week of the treatment versus blood pressure rates of Placebo's period. Similar results were obtained with regard to the cardiac frequency. HDL colessterol rates increased significatively as well as the ratio HDL colessterol/total colessterol.

INTRODUCCIÓN

La finalidad del tratamiento antihipertensivo es conseguir una reducción mantenida de la TA a cifras consideradas como normales en función de las características individuales de cada paciente ¹. La normalización de la TA se ha demostrado que aumenta la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial maligna tratados con respecto a los no tratados ^{2, 3}. Además, y lo que es más importante, al menos cuantitativamente, reduce la morbi-mortalidad cardiovascular asociada a las formas de hipertensión no malignas que cursan con TA diastólica, 105 mm de Hg ^{4, 5, 6} e incluso en las formas leves y moderadas de hipertensión arterial ⁷.

Basándose en este tipo de estudios, se considera necesario el tratamiento de todos aquellos pacientes cuyas cifras tensionales estén por encima de las aceptadas como normales.

Los criterios de elección de un tratamiento hipotensor han de tener en cuenta no sólo la eficacia, sino también, la seguridad, es decir la ausencia de efectos secundarios tanto clínicos como analíticos, y además el régimen posológico, ya que está demostrado que la administración de una sola dosis al día mejora el cumplimiento terapéutico, lo que es sumamente importante en pacientes que deben llevar un tratamiento muy prolongado como es el caso de los hipertensos.

Los beta-bloqueantes constituyen fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA y de forma muy especial en aquellos pacientes en los que se asocia a cardiopatía isquémica (sin insuficiencia cardíaca) o taquiarritmias que cursan sin alteración de la conducción cardíaca ⁸.

El bopindolol es un nuevo beta-bloqueante no selectivo de larga duración de acción y con actividad simpaticomimética intrínseca ⁹. Se comporta como un profármaco, ya que precisa ser hidrolizado a un metabolito activo para ejercer su acción bloqueante sobre los receptores beta-adrenérgicos ¹⁰. Esta transformación es rápida pues se consiguen niveles plasmáticos máximos entre 1 y 2 horas tras su administración oral. Aunque la vida media del metabolito activo es sólo de 4 ó 5 horas, la duración de acción del fármaco es más prolongada (lo que permite la administración de una única dosis/día). Ello se cree debido a la elevada afinidad que posee por el receptor beta-adrenérgico (K_D 100-400 veces menor que la del propranolol) ¹¹. En relación con otros beta-bloqueantes el bopindolol se considera 10 veces más potente que el pindolol y unas 200 veces que el propranolol antagonizando la taquicardia inducida por el ejercicio o por la administración de isoproterenol ¹².

En estudios realizados tanto en voluntarios sanos ¹³ como en pacientes con HTA leve o moderada ^{14, 15, 16} se ha comprobado que la administración de una dosis diaria de bopindolol era eficaz y bien tolerada tanto a corto como a medio plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 20 pacientes (12 mujeres y 8 varones) con HTA leve o moderada en estadios I (n = 18) y II (n = 2) de la clasificación de la O.M.S. La edad media de los

pacientes fue de $51,6 \pm 7,6$ años con un rango entre 36 y 62 años. Al iniciar el tratamiento activo el peso medio era de $72,3 \pm 9,0$, la TA sistólica de $164,5 \pm 7,1$, la TA diastólica $101,7 \pm 5,5$ y la frecuencia cardiaca de $77,4 \pm 5,7$.

El 65 % de los pacientes no referían antecedentes familiares de HTA y ninguno de ellos presentaba patología orgánica asociada y/o responsable de su hipertensión. 8 pacientes habían estado sometidos a tratamiento antihipertensivo previo al menos durante 3 meses, sin observarse respuesta positiva al mismo. 4 pacientes eran fumadores y otros 2 ingerían habitualmente bebidas alcohólicas.

Una vez informados de las características del estudio se obtuvo el consentimiento por escrito de todos los pacientes participantes en el mismo. Hubo 4 pacientes que rechazaron entrar en el ensayo clínico.

En un primer paso se suspendió el tratamiento antihipertensivo durante 2 semanas a aquellos pacientes que habían seguido tratamiento previo. Posteriormente, todos los pacientes, continuaron otras 2 semanas con placebo, al final de las cuales fueron evaluados para ser incluidos en el estudio. Se comprobó mediante historia clínica, exploración física y realización de pruebas analíticas y complementarias que todos ellos cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. En tres casos se produjo una compensación de las cifras de TA con el tratamiento de placebo por lo que estos pacientes no fueron incluidos en el estudio.

Fueron criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, menores de 70 años, con hipertensión arterial establecida grados de gravedad 1 a 3 y estadios I y II de la clasificación de la O.M.S. Por lo tanto la TA sistólica debía ser superior a 160 mmHg y la diastólica estar comprendida entre 95 y 125 mmHg. Así mismo, fueron criterios de exclusión: pacientes obesos (más del 25 % del peso teórico), con enfermedades cardiovasculares, broncopulmonares, hepáticas, renales, endocrinas y/o metabólicas, al igual que aquellos pacientes que precisaban tratamientos concomitantes, embarazadas, lactantes y menores de edad.

El estudio se desarrolló mediante la administración de dosis crecientes (0,5-1-2 mg) de bopindolol, de acuerdo con la respuesta clínica observada, cada 4 semanas.

En cada visita médica se anotó la TA, frecuencia cardiaca así como la presencia/ausencia de síntomas y/o signos secundarios al tratamiento. Si tras 12 semanas de tratamiento la TA diastólica no era inferior a 90 mm de Hg se asoció al tratamiento con bopindolol la clortalidona a dosis de 12,5 ó 25 mg/día.

Al finalizar el estudio se realizaron nuevas determinaciones analíticas (hemograma completo, VSG, glucemia, urea, creatinina, ac. úrico, Na, K, GOT, GPT, GGT, CPK, bilirrubina, triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol). La TA fue medida siempre en el mismo brazo y aproximadamente a la misma hora después de permanecer el paciente 3 minutos sentado. Se consideró como TA diastólica la desaparición de ruidos vasculares (Korotkoff V).

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar ($x \pm SD$). La significación estadística es referida por comparación de 2 medias mediante la t de Student para datos apareados, aceptando una probabilidad de error inferior al 5 % ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

De los 20 pacientes incluidos en el estudio sólo uno no respondió al tratamiento con bopindolol. Sin embargo, el análisis estadístico de los resultados obtenidos muestra un descenso estadísticamente significativo, tanto de la TA sistólica como de la diastólica (Tabla I, Fig. 1). Estas diferencias se manifiestan precozmente, tras 4 semanas de tratamiento, y son máximas a las 8 semanas ($p \leq 0,001$), manteniéndose a lo largo del estudio. No se observaron diferencias significativas, o éstas fueron mínimas ($p \leq 0,05$) cuando se compararon entre sí las cifras de TA a las 12, 16 y 20 semanas de tratamiento.

La frecuencia cardíaca también descendió de forma significativa paralela a la reducción de la TA.

La dosis óptima fue de 1 mg/día en 9 pacientes, 2 mg/día en 3 y 0,5 mg/día en un paciente. El resto de pacientes (30 %) precisaron la asociación de clortalidona (Fig. 2).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras pre y post-tratamiento de los parámetros bioquímicos estudiados excepto para HDL-colesterol, en el que se produjo un aumento significativo ($p \leq 0,001$) (Tabla II).

REACCIONES ADVERSAS

En las primeras 4 semanas de tratamiento 2 pacientes refirieron presentar efectos adversos. En el primer caso se trató de somnolencia que desapareció entre la 12-16 semanas del estudio. El otro paciente refirió cefalea, náuseas y mareo de intensidad moderada que se fueron atenuando a lo largo del tratamiento, aunque al finalizar el estudio persistía cefalea débil. Sin embargo, fue hacia la 12 semana cuando los pacientes manifestaron mayor incidencia de reacciones adversas.

Nueve de los 20 pacientes (45 %) presentaron algún efecto adverso: somnolencia (2), cefalea (1), náuseas (1), nerviosismo (1), insomnio (1), epigastralgia (1), pirosis (1) y calambres en las extremidades inferiores (1), de intensidad leve/moderada que desaparecieron al continuar el tratamiento. Al finalizar el estudio, sólo 1 paciente presentaba efectos secundarios (cefalea de intensidad leve). En cualquier caso, ninguno de los síntomas comentados obligó ni a modificar la dosis, ni a suspender el tratamiento.

Respecto a los pacientes que también tomaban clortalidona solamente 2 manifestaron algún efecto adverso durante el tiempo que ésta se asoció al bopindolol. En el primer caso el paciente ya refería cefalea desde el inicio del tratamiento con bopindolol y fue disminuyendo la intensidad de la misma aunque persistía al finalizar el estudio. En el otro paciente, que también refería cefalea, ésta había aparecido en el control previo y también persistió después de la asociación aunque había desaparecido en el último control. El resto de pacientes que también tomaron clortalidona o no presentaron ninguna reacción adversa a lo largo del estudio, o si la habían tenido, ésta había desaparecido antes de iniciar el tratamiento combinado.

DISCUSIÓN

En este estudio, el bopindolol administrado una vez al día fue eficaz y bien tolerado para controlar la hipertensión leve o moderada. Los resultados obtenidos concuerdan con los de otros autores^{14, 15, 16, 17} en los que la administración de una dosis/día de bopindolol reduce la tensión arterial diastólica a cifras ≤ 90 mm Hg de forma similar a otros beta-bloqueantes.

Es de destacar la larga duración de acción de este fármaco ya que la determinación tanto de la tensión arterial, como de la frecuencia cardiaca, se realizaron 24 horas después de la última administración.

Por otro lado, se ha encontrado que la administración de bopindolol durante 20 semanas, aumenta la concentración plasmática de la fracción lipoproteica de alta densidad unida al colesterol (HDL-C) de forma significativa ($p \leq 0,001$) respecto a los valores previos al tratamiento. Ello se acompaña de un aumento también significativo del cociente HDL-C/colesterol total, puesto que las cifras de este último no variaron sensiblemente. Además, tampoco se ha objetivado una elevación significativa en las cifras de triglicéridos plasmáticos. Estos hallazgos, de confirmarse en posteriores estudios, serían de gran importancia pues supondrían una ventaja adicional del tratamiento antihipertensivo, al considerarse beneficiosos frente al riesgo de desarrollar arterioesclerosis¹⁷. No obstante, estudios llevados a cabo por otros autores ofrecen resultados contradictorios ya que algunos han encontrado que el bopindolol no altera significativamente ni las cifras de colesterol total, ni las de HDL-colesterol¹⁸ y en otros se ha observado un descenso de ambos¹⁹.

Aunque son múltiples los estudios que analizan las modificaciones que los beta-bloqueantes producen sobre los lípidos plasmáticos^{19, 20}, no se ha llegado a una conclusión respecto a cuáles de ellos inducen mayores alteraciones. En general se tiende a considerar que apenas influyen en las cifras de colesterol total, aunque sí parece claro que todos ellos (cardioselectivos y no cardioselectivos) aumentan las cifras de triglicéridos plasmáticos y descienden la fracción HDL-C de las lipoproteínas. Constituye una excepción el pindolol, beta-bloqueante no selectivo con importante actividad simpaticomimética intrínseca, que en diferentes estudios ha producido una elevación en las cifras de HDL-colesterol^{21, 22} aunque con una significación estadística ($p \leq 0,05$) menor de la observada en este estudio con el bopindolol. El mecanismo propuesto para explicar estos hallazgos ha sido una inhibición de la lipo-protein-lipasa mediada por los receptores α -adrenérgicos^{23, 24}.

En conclusión, la eficacia en el control de la HTA leve o moderada, la larga duración de acción que facilita el cumplimiento terapéutico, la buena tolerancia clínica y los efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico, hacen que el bopindolol sea un fármaco a considerar cuando se precise un beta-bloqueante para el tratamiento de la hipertensión arterial. No obstante, será necesario realizar nuevos estudios para confirmar estos resultados a medio y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansson L. Rationale for combination, therapy. Br J Clin Pharmacol 23: 15S-19S, 1987.

2. Harington M, Kincaid-Smith P y McMichael J. Results of treatment in malignant hypertension: a seven-year experience in 94 cases. *Br Med J* 2: 969-980, 1959.
3. Björk S, Sannerstedt R, Angervall G y Hood B. Treatment and prognosis in malignant hypertension: clinical follow-up study of 93 patients on modern medical treatment. *Acta Med Scand* 166: 175-187, 1960.
4. Hamilton M, Thompson EN y Wisniewsky TKM. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. *Lancet* 235-238, 1964.
5. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension I: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *J Am Med Ass* 202: 1.028-1.034, 1967.
6. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *J Am Med Ass* 213: 1.143-1.152, 1970.
7. Medical research council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 291: 97-104, 1985.
8. Breckenridge A. Factors in the choice of antihypertensive therapy. *Br J Clin Pharmacol* 23: 5S-8S, 1987.
9. Van den Merracker AH, Man AJ, Ritsema HJ, Boomsma F, Derkx FHM y Mulder P. Schalekamp MADH. The clinical pharmacology of bopindolol, a new long-acting beta-adrenoceptor antagonist in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 42: 411-419, 1987.
10. Clark BJ, Saameli K y Troxler F. Pharmacological studies with LT 21-945, a new beta-adrenoceptor blocking agent with a long duration of action. *Br J Pharmacol* 52: 123P, 1974.
11. Platzner R, Galeazzi RL, Niederberger W y Rosenthaler J. Simultaneous modeling of bopindolol kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther* 36: 5-13, 1984.
12. Aelling WH. Pharmacological experiments in healthy volunteers with bopindolol, a long-acting beta-adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity. *Br J Clin Pharmacol* 19: 775-781, 1985.
13. Aelling WH. Clinical pharmacological experiments with bopindolol (LT 31-200): A long-acting β -adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity. *Br J Clin Pharmacol* 13: 267P-268P, 1982.
14. Van Brummelen P, Bühler FR, Amann FW y Bolli P. Effects of a new long acting beta-blocker bopindolol (LT 31-200) on blood pressure, plasma catecholamines, renin and cholesterol in patients with arterial hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 22: 491-493, 1982.
15. Andersson OK, Hedner T y Nyberg G. Acute and long-term antihypertensive effect of bopindolol, a non-selective β -adrenergic blocker with ISA. *Eur J Clin Pharmacol* 29: 281-285, 1985.
16. Westerman RF, Christensen C, Westheim A y Douker Ab JM. Bopindolol versus metoprolol in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 31: 379-380, 1986.
17. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB y Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 62: 707-714, 1977.
18. Van Brummelen P, Bolli P, Koolen MI, Staehelin HB y Bühler FR. Plasma lipid fractions during bopindolol treatment in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 (suppl 6): S42-S44, 1986.

19. Ames RP. The effect of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. Non diuretic drugs. *Drugs* 32: 335-357, 1986.
20. Lehtonen A. Effect of beta blockers on blood lipid profile. *Amer Heart J* 109: 1.192-1.196, 1985.
21. Leren P, Foss OP, Helgeland A, Hjermann I y Holme I. Effect of pindolol and hydrochlorotiazide on blood lipids the Oslo study. *The Clin Trials J* 13: 245-261, 1981.
22. Lehtonen A. Long-term of pindolol on plasma lipids, apoproteins A, blood glucose, and serum insulin levels. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 22: 269-272, 1984.
23. Day JL, Metcalfe J y Simpson CN. Adrenergic mechanism in control of plasma lipid concentration. *Br Med J* 284: 1.145-1.148, 1982.
24. Van Brummelen P. The relevance of intrinsic synpathomitnetic activity for β -blocker-induced changes in plasma lipids. *J Cardiovasc Pharmacol* 5: S51-S55, 1983.

Tabla 1. Evolución de la tensión arterial sistólica (TAs) y diastólica (TAd) y de la frecuencia cardiaca (FC) en los distintos controles durante el tratamiento

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
TAs	165 ± 7,2	164,5 ± 9,4 N.S.	154,5 ± 9,5***	146,1 ± 12***	145,1 ± 13,5***	140,0 ± 12***	141,2 ± 175***
TAd	102 ± 6,7	104,8 ± 6,8 N.S.	98,1 ± 5,7**	93,1 ± 8,1***	90,6 ± 6,9***	87,8 ± 6,2***	87,2 ± 6,5***
FC	77,6 ± 5,6	77,6 ± 6,1 N.S.	72,3 ± 6,1**	66,7 ± 5,5***	67,6 ± 7,5***	66,4 ± 6,1***	65,6 ± 6,8***

C1: Control realizado tras dos semanas sin tratamiento.

C2: Control realizado tras dos semanas con placebo.

C3: Control realizado tras cuatro semanas con tratamiento.

C4-05-C6-C7: Controles realizados en sucesivas visitas médicas cada cuatro semanas.

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.

N.S.: No significativo respecto a C1.

***: $p < 0,001$

** : $p < 0,01$ significación referida al C1

*: $p < 0,05$

Tabla 2. Parámetros bioquímicos antes del tratamiento (C1)
y a las 20 semanas (C7)

	C1	C7
Glucemia	91,7 ± 8,4	91,8 ± 9,8 N.S.
Creatinina	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2 N.S.
BUN	34,3 ± 5,8	34,8 ± 7,8 N.S.
CPK	71,6 ± 36,2	72,4 ± 34,8 N.S.
Bilirrubina	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2 N.S.
GOT	15,0 ± 3,8	15,8 ± 5,9 N.S.
GPT	18,3 ± 8,2	19,1 ± 11,9 N.S.
GGT	15,4 ± 7,3	18,1 ± 11,9 N.S.
Na	140,0 ± 1,3	140,0 ± 1,4 N.S.
K	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4 N.S.
Colesterol Total	232,6 ± 4,7	223,0 ± 23 N.S.
HDL-Colesterol	44,6 ± 7,4	48,7 ± 9,5 S****
Triglicéridos	111,9 ± 46,9	120,3 ± 40,4 N.S.
N.S.: No significativo. S****: p < 0,001.		

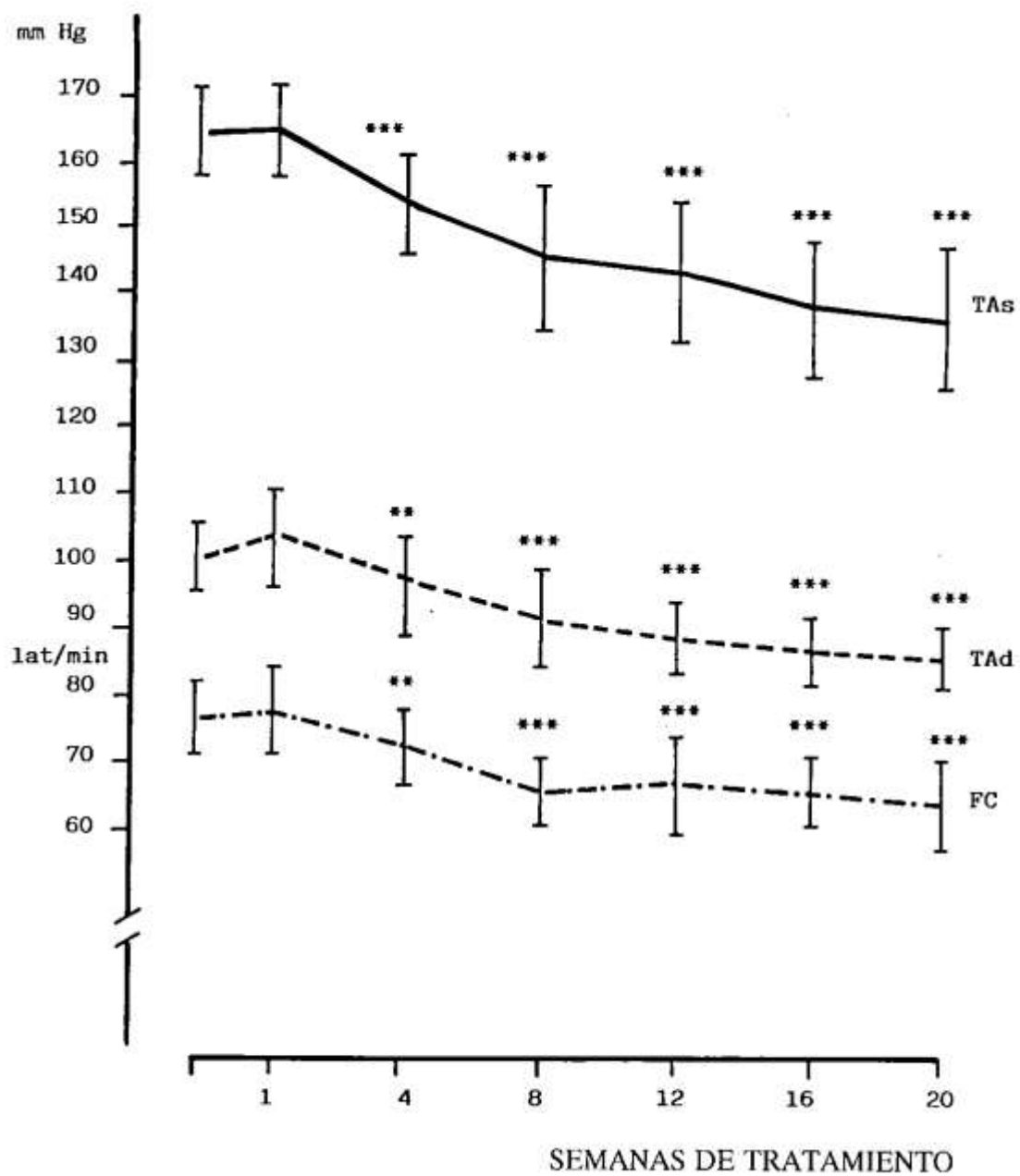


Figura 1. Evolución de la tensión arterial (TA) y frecuencia cardiaca (FC)

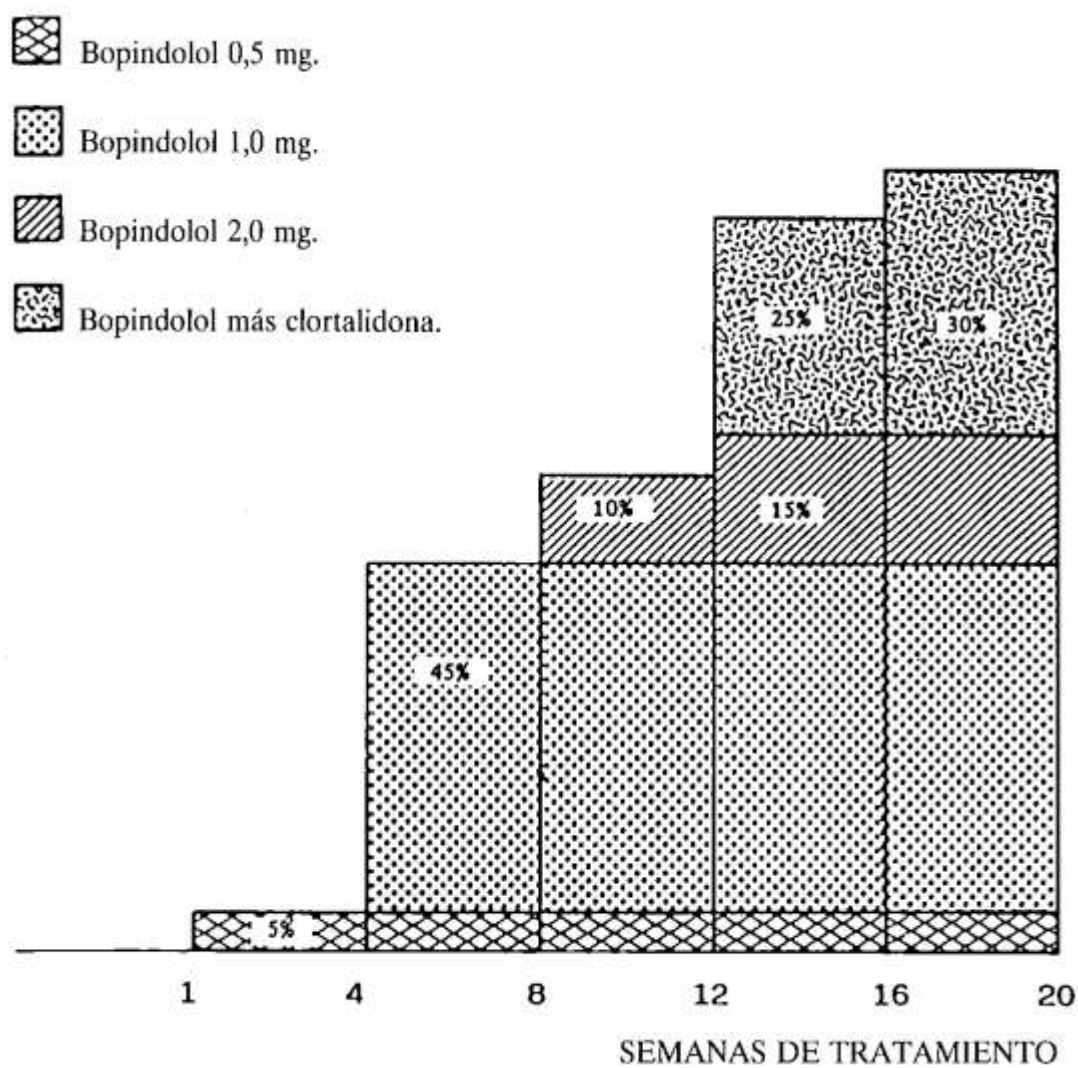


Figura 2. Porcentaje de pacientes con normalización de la TA (n = 20)